



Title	The effect of an Acid-sensing ion channel 3 (ASIC3) inhibitor on pain-related behavior by nucleus pulposus applied on the nerve root in rats( 内容・審査結果要旨 )
Author(s)	小林, 良浩
Citation	
Issue Date	2016-03-24
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/547">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/547</a>
Rights	© Wolters Kluwer Health, Inc. This is a non-final version of an article published in final form in "Spine. 2017 Jun 1;42(11):E633-E641".
DOI	
Text Version	ETD

## 論文内容要旨

しめい 氏名	小林 良 浩
学位論文題名	ラット髄核留置モデルにおける ASIC3 選択的抑制薬の効果
<p>【背景】</p> <p>腰椎椎間板ヘルニアは、整形外科領域出代表的な脊椎疾患である。その病態には、ヘルニア魂による神経根への圧迫と、炎症性サイトカインなどの化学的因子の存在が着目されている。我々は、腰椎椎間板ヘルニアを模したラット髄核留置(NP)モデルを開発し、後根神経節(DRG)に留置された髄核が種々の疼痛関連物質を誘導し、疼痛関連行動を引き起こすことを報告してきた。後根神経節(DRG)には、組織の炎症や虚血を伴う痛みに関与する電位酸感受性イオンチャネル (ASIC)が局在する。ASIC のサブユニットの一つである ASIC3 は、ラット髄核留置モデルにおける発現変化が報告されている。また、急性胃粘膜障害モデルや変形性膝関節症モデルで、選択的 ASIC3 抑制薬 (APETx2)が、疼痛関連行動や組織の変化を抑制することが報告されている。しかし、NP モデルにおける選択的 ASIC3 抑制薬の疼痛関連行動への効果についての検討はない。</p> <p>【目的】</p> <p>本研究の目的は、NP モデルにおける選択的 ASIC3 抑制薬 (APETx2)の、疼痛関連行動及び組織学的変化に対する効果を検討することである。</p> <p>【方法】</p> <p>SD 系雌ラット(n=183)を用いて、尾椎から摘出した髄核を左第 5 腰神経に留置し NP モデルを作成した。実験系は、APETx2 の用量により、溶媒群(生理食塩水)、低用量群、中用量群、および高用量群を設定した。投与薬物は、髄核留置時に神経根に 50 <math>\mu</math>L を投与した。疼痛関連行動は、術前、術後 2 日と 7 日目以降 1 週間ごとに機械的疼痛閾値を測定した。組織学的検討では、術後 1 4 日目に、組織虚血のマーカーである hypoxia-inducible factor-1<math>\alpha</math> (HIF-1<math>\alpha</math>)の DRG での発現を計測し、治療群の DRG における ASIC3 の発現を Western Blot を用いて検討した。統計学的検討は、疼痛閾値は Steel test、染色陽性細胞は Dunnett test、そして Western Blot は Tukey-Kramer test を用いて検定を行い、<math>p &lt; 0.05</math> を有意差ありとした。</p> <p>【結果】</p> <p>溶媒群では、機械的疼痛閾値は術後 7 日目に低下し、その後 28 日目に緩やかに回復した。溶媒群と比較して、高用量群では術後 14 日と 21 日目に、低用量群では術後 14 日目に有意に疼痛閾値が回復した(<math>p &lt; 0.05</math>)。HIF-1<math>\alpha</math> は、高用量群の陽性細胞数割合が有意に減少していた(<math>p &lt; 0.05</math>)。ASIC 3 の発現は、すべての計測時期に群間での差がなかった。</p> <p>【結語】本研究の結果から、ラット髄核留置モデルに対して ASIC3 選択的阻害薬は、ASIC3 の発</p>	

現の変化をきたすことなく濃度依存性に疼痛閾値の低下を抑制し、DRGにおける虚血性変化を抑制することが明らかとなった。ASIC3 選択的阻害薬は腰椎椎間板ヘルニアの治療標的の一つとなる可能性が示唆された。

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

# 学位論文審査結果報告書

平成27年12月18日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

## 【審査結果要旨】

氏 名 小林 良浩

学位論文題名

ラット髄核留置モデルにおける ASIC3 選択的抑制薬の効果

本論文は、人口の1%が罹患すると言われる腰椎椎間板ヘルニア(LDH)のモデル動物として申請者の所属する講座が開発した髄核留置ラットを用いて、酸感受性イオンチャネル ASIC3 が、LDH の痛み症状および組織変化に関与しているかを調べた。そのために、ASIC3 の選択的阻害薬と報告されているイソギンチャク毒素ペプチド APETx2 を、留置髄核付近の後根神経周囲に投与し、術後の経過を調べた。下肢の痛みの程度をフォンフライテストで調べた結果、APETx2 投与群でその濃度依存性に、ラットの痛み関連行動を有意に改善したというものである。その機序として、果たして APETx2 が ASIC3 を抑制したためか否かは、まだ確定するに至っていないものの、ASIC3 という新しいイオンチャネル分子に着目して、LDH の痛みを起こす機序と、それに対する治療の可能性を追求したことは、今後の臨床や基礎研究につながる有益な研究として、学位論文にふさわしいと判断する。

論文審査委員

主査 木村純子

副査 杉浦嘉泰

副査 佐藤 薫